

1991-06-10

8903538-0 A61L 27/00

SVERIGE (A) ALLMÄNT TILLGÄNGLIG

(22) ANS DAT 89-10-25 (21) ANS NR 8903538-0

ROTEL 336

(51) KLASS A61L 27/00

(41) OFF DAT 91-04-26 (74) OMBUD AWAPATENT AB

(71) SÖKANDE BIOAPATITE AB
213 75 MALMÖ SE

(72) UPPFINNARE K .LARSSON, BJÄRRED, H . HÅKANSSON, LUND

(30) PRIORITETSUPPGIFTER

(54) BENÄMNING IMPLANTATIONSMATERIAL SAMT SÄTT FÖR DESS TILLVERKNING

(57) SAMMANDRAG

)
Ett implantationsmaterial för återställning av
benvävnad i människor och djur har framtagits. Im-
plantationsmaterialet innefattar ett partikulärt
) biokompatibelt icke-organiskt benvävnadssubstitut,
en vattenaktig vätska och en monoglycerid. Under en
förutbestämd temperatur är kompositionen i form av
en massa med låg viskositet, vilken lätt kan appli-
ceras på en benkavititet eller ett ben, som har en im-
plantationskropp. Viskositeten hos implantationsma-
terialet ökar till följd av uppkomsten av en kubisk
flytande kristallin fas, då materialet bringas i
kontakt med kroppsvätska eller annan vätska, som fö-
rekommer på eller tillföres applikationsstället.
)
)



Bok. i Patentlagen

1989-10-25

Första Posten

Till
KUNGL. PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET

Ombudets ref. P 1247-003

Sm/ems

7- 891025 1126274 230 8903538-0 111400.00

7- 891025 1126275 232 8903538-0 111700.00

7- 891025 1126276 282 8903538-0 111300.00

A NSÖKAN OM
SVENSKT PATENT

UPPFINNINGENS BENÄMNING	IMPLANTATIONSMATERIAL SAMT SÄTT FÖR DESSE TILLVERKNING	
SÖKANDE <small>(namn, hemvist och adress. Om ombud skänks anges även telefonnummer. Söker patent av flera gemensamt, uppgift om någon av dem är ut- sett till för alla mottaga medde- landen från patentverket)</small>	BIOAPATITE AB Jägershillgatan 15 213 75 MALMÖ	
UPPFINNARE <small>(namn och adress)</small>	KARE LARSSON Norra Villavägen 7 B 237 00 BJÄRRED	HAKAN HAKANSSON Astrakonsvägen 6 223 56 LUND
OMBUD <small>(namn, hemvist, adress och telefonnummer)</small>	A <input type="checkbox"/> Undertecknad sökande befullmäktigat härmed nedanstående upptagna svenska ombud att förträdas utgå i allt som rör denna patentsökning och i allt som rör det eventuella beviljade patentet. B <input checked="" type="checkbox"/> Sökande befullmäktigat nedanstående svenska ombud genom separat fullmakt. STRÖM & GULLIKSSON AB, envar av Tore Ström och Jonas Gulliksson, Box 4188, 203 13 MALMÖ Tel 040-757 45	
BEGRÄN OM PRIORITET <small>(staten, land och ansöknings- nummer)</small>	-	
VIL DEPOSITION AV MIKROORGANISM	Depositionsmyndighet: Depositiondatum: Depositionsref:	
VID AVDELAD ELLER UTBRUTEN ANSÖK- NING	Stamansökningsnummer: Begärd löpdrag:	
BILAGOR <input checked="" type="checkbox"/> Beskrivning, patentkrav och sammanfattning i 1 exemplar <input checked="" type="checkbox"/> 1 ritning i 3 exemplar <input type="checkbox"/> Översiktshandling <input type="checkbox"/> Fullmakt AVGIFTER <input checked="" type="checkbox"/> Grundavgift: 1400 kr <input checked="" type="checkbox"/> Tilläggsavgift: 100 kr för varje patentkrav utöver no: 900kr <input checked="" type="checkbox"/> Avgift för kopior av nyhetsöversättning: 300 kr <input type="checkbox"/> Diariebetalning: 15 kronor	Malmö 1989-10-24 Ort, datum STRÖM & GULLIKSSON AB Underskrift Tore Ström	
Betalningsätt: <input type="checkbox"/> postgiro <input checked="" type="checkbox"/> check <input type="checkbox"/> kontant		

Postadress
Box 5055
103 42 UTÖCKÖLMBesöksadress
Valkällavägen 130
BlockholmTelefon
08-7627500FAX
17010
PATONED-3Födelseort
PATONED
StockholmFödelseår
12084-4

89035380

1

1990-03-01 Sm/kd

UPPFINNINGENS BENÄMNING: IMPLANTATIONSMATERIAL SAMT
SÄTT FÖR DESS TILLVERKNING

SÖKANDE: BIOAPATITE AB

Denna uppfinning hänför sig till ett biokompatibelt implantationsmaterial för återställning av benvävnad i människo- och djurkroppar och även till ett sätt för tillverkning av sådant material och ett förfarande för återställning av benvävnad i människo- eller djurkropp.

Implantationen av material av olika typer i människo- eller djurkropp för att ersätta benpartier, vilka har slitits ut eller har förstörts till följd av sjukdom eller av andra anledningar, är ständigt tilltagande. Låmpliga material för detta ändamål är titan och även mineral och keramer, såsom aluminiumoxid, trikalciumfosfat och kalciumaluminat med hög renhet, och föredragna material är material med samma kemiska sammansättning och kristallstruktur som de material, som bygges upp av den levande organismen, såsom kalciumhydroxylapatit och fragment av naturligt ben. För undvikande av risken för immunologiska sjukdomar är syntetiska material av denna typ av ökande intresse, och ett syntetiskt material som har kommit till användning för återställning av benvävnad, är polykristallin mineralisk kalciumhydroxylapatit och mera speciellt den icke resorberbara typen därav, som har formeln $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, som bildar huvudbeståndsdel i benen i kroppen, varvid den organiska matrisen av benvävnaden upptages. Materialet tjänar som en "klätterställning" för benvävnad och förhindrar benvävnad från att växa in i det område av benet,

5 som har förstörts och skall återställas. Kalciumhydroxylapatit med den nämnda formeln tillverkas av Asahi Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan, och marknadsföres under det registrerade varumärket APACERAM.

10 Detta material är en ren kalciumhydroxylapatit, som huvudsakligen motsvarar mineralsubstansen i ben. Materialet är tillgängligt som förtillverkade stycken, såsom tandrötter, ben för mellanörat och element för hjärnkirurgi, och även som ett råmaterial i form av block, vilka kan bearbetas genom sågning, fräsning och borrarning och kan ha olika former och porositet, samt som ett partikulärt material i form av granuler, dvs. partiklar med regelbunden eller oregelbunden form, vilkas storlek ligger inom området från 15 storleksordningen 0.1 mm till några millimeter.

20 Blocken användes för stora implantat, eventuellt efter att ha förts på lämpligt sätt, och granulerna användes för utfyllnad av benkaviteter och även i kombination med block. Eftersom kalciumhydroxylapatit är hård och skör liksom de flesta keramer, är det svårt att ge blocken exakt form, vilken är lämplig för den aktuella implantationen, genom tillskärning eller annan bearbetning av blocken, och granuler användes därför också i kombination med formade blockstycken för utfyllnad av sådana gap eller utrymmen, som kan förekomma mellan det formade blockstycket och omgivande intakt benvävnad. 25

30 Granulerna eller partiklarna är i de flesta fall blandade med blod eller fysiologisk koksaltlösning för att bilda en massa och för att våta ytorna på granulerna eller partiklarna under undvikande av ytspänningsfenomen, då granulerna eller partiklarna appliceras på benet. En nackdel med detta tillvägagångssätt är, att blod, som kan komma från angränsande blödande partier av kroppen, eller annan ut- 35

söndrad kroppsvätska, då materialet har applicerats på benet, kommer att späda ut den partikulära massan och till och med föra bort material från applikationsstället.

5 Ändamålet med uppfinningen är att övervinna denna nackdel, så att materialet lätt kan appliceras och även kan motstå utspädning, för att materialet skall hållas på plats, där det har applicerats.

10 För uppnående av detta ändamål avser uppfinningen enligt ett generellt särdrag därav ett implanteringsmaterial för återställning av benvävnad, innefattande ett partikulärt biokompatibelt icke-organiskt benvävnadssubstitut och en blandning av en vattenaktig vätska och en monoglycerid, som blir kvar i vätskefasen under en förutbestämd temperatur.

16 Monoglycerider är omättade fettsyror, som har förmågan att vid konstant temperatur växla från flytande tillstånd till en gelliknande struktur med hög viskositet enbart genom svällning i vatten eller en vattenaktig vätska. Genom blandning det partikulära materialet med en blandning av monoglycerid och vatten under en förutbestämd temperatur, företrädesvis under kroppstemperatur (omkring 36°C), kommer partiklarna att tillsammans med blandningen av monoglycerid och vatten bilda en tandkrämsliknande massa med relativt låg viskositet, vilken lätt kan appliceras på en benkavit eller på ett ben med en implanteringskropp monterad däri genom utbredning av massan på ytan av benet resp ytan av benet och implanteratet. Därefter kan viskositeten hos massan ökas temporärt till följd av ökad temperatur på appliceringsstället, men då massan kommer i kontakt med kroppsvätska, såsom blod eller fuktigheten i mjukvävnad, kommer den att hårdna på några få sekunder för att bilda en formbar väl avgränsad plastisk

25
30
35

kropp. Denna ändring av viskositeten hos implanta-
tionsmaterialet beror på uppkomsten av en kubisk
flytande kristallin fas, då materialet bringas i be-
röring med kroppsvätskan eller annan vätska, som fö-
rekommer på eller tillföres appliceringsstället för
materialet, varvid materialet utgör en precursor för
uppkomsten av den kubiska flytande kristallina fasen.

I det föredragna utförandet av uppfinningen
väljes det icke-organiska benvävnadssubstitutet från
en grupp, som innefattar kalciumhydroxylapatit, alu-
miniumoxid, trikalciumfosfat och kalciumaluminat,
varvid kalciumhydroxylapatit är det föredragna mate-
rialet.

Uppfinningen avser också ett sätt för tillverk-
ning av ett implantationsmaterial för återställning
av benvävnad, innefattande åtgärderna att blanda ett
partikulärt biokompatibelt icke-organiskt benväv-
nadssubstitut med en blandning av en vattenaktig
vätska och monoglycerid, som blir kvar i vätskefasen
under en förutbestämd temperatur.

Vidare avser uppfinningen ett förfarande för
återställning av förlorad benvävnad i ett ben i män-
nisko- eller djurkropp, innefattande åtgärderna att
applicera ett implantationsmaterial med låg viskosi-
tet, innefattande ett partikulärt biokompatibelt
icke-organiskt benvävnadssubstitut och en blandning
av en vattenaktig vätska och en monoglycerid, som
blir kvar i vätskefasen under en förutbestämd tempe-
ratur, på ytan av benet vid en temperatur, som lig-
ger under den nämnda förutbestämda temperaturen, och
att bringa materialet i beröring med en vattenaktig
vätska för ändring av materialets fas till en kubisk
flytande fas, varvid materialet bildar en väl av-
gränsad plastisk massa med hög viskositet. Applica-
ringen kan göras med användning av en konventionell

engångsspruta, varvid implantationsmaterialet med
låg viskositet upptages i sprutan och avges därifrån
till det område av benet, där massan skall applice-
ras. Det applicerade materialet kan efter att ha
5 övergått till den kubiska flytande fasen ges den
slutliga formen på appliceringsstället genom plas-
tisk bearbetning av materialet. Implantatet fixeras
genom att implantatet täckes med omgivande mjukväv-
nad, som slutes genom suturering.

10 Uppfinningen medför den fördelen, att hante-
ringen av substitutmaterialet avsevärt underlättas
och att partiklar hindras från att lämna applice-
ringsstället. Om detta skulle hända, skulle partik-
larna kunna förorsaka irritation eller komplikation
15 på andra ställen i kroppen.

En ytterligare fördel är, att blandningen kan
steriliseras och kan lagras i slutna förpackningar
utan att dess egenskaper ändras.

20 För förklaring av uppfinningen närmare skall
exempel därpå beskrivas nedan, varvid hänvisning gö-
res till bifogade ritningar, på vilka

FIG. 1 är ett fasdiagram av en blandning av mo-
noolein och vatten samt

FIG. 2 är en schematisk planvy av ett skallpar-
ti med ett implantat däri.

25 En idealisk monoglycerid för användning i im-
plantationsmaterialet enligt uppfinningen är oljesy-
ra, eftersom monoglycerider med högre omätnadsgrad
lättare oxideras med åtföljande risk för uppkomst av
giftiga substanser. Hänvisning göres till diagrammet
30 i fig 1, som visar fasdiagrammet för en blandning av
monoolein och vatten för indikering av relationen
mellan temperatur och vattenhalt, relaterad till fö-
rekomsten av den fas, i vilken blandningen av mono-
olein och vatten är flytande, och den fas, i vilken

blandningen av monoolein och vatten har en gelliknande struktur med hög viskositet. Om vattenfasen innehåller salter av fysiologisk koncentration eller proteiner från blod- eller lymfsystemet, kommer diagrammet att vara oförändrat. Sålunda är fasen med monoolein med en vattenhalt av 4 % (vikt/vikt) som utgångspunkt flytande i temperaturområdet från 20 till 40°C, dvs under under kroppstemperaturen (omkring 36°C). Denna fas är angiven som L2, eftersom vattenmolekylerna bildar en omvänd micellär struktur. Efter svällning i kontakt med vatten eller en vattenaktig vätska, såsom blod eller fuktigheten i mjukvävnad, kommer den viskösa fasen D (D står för diamantglitter, som är vattenkanalstrukturen i fasen) att erhållas, vilken är en kubisk flytande kristallin fas.

Ett implantationsmaterial i D-fasen av monoolein i mjukvävnad och i benvävnad har befunnits vara helt biokompatibelt och att inte förorsaka några ändringar av inflammatorisk karaktär. Sannolikt beror detta på att monoolein förekommer i kroppen och utbytes via esteraser (lipaser) i den normala lipidmetabolismen. En ytterligare gynnsam faktor är sannolikt, att den kubiska strukturen är identisk med lipidstrukturen hos biologiska membraner, dvs ett bimolekylärt skikt med den polära gruppen vänd utåt mot vattenmediet.

För att vätskefasen skall erhållas vid rumstemperatur, måste vattenhalten i blandningen av monoolein och vatten ligga i området från 3,5 till 4 % (vikt/vikt). Vid högre vattenhalter kommer en lamellär flytande kristallin fas att bildas, och detta har också befunnits vara till nytta, eftersom dess viskositet är låg. Det är emellertid att föredraga att använda den flytande L2-fasen, eftersom denna

fas ger idealiska konsistensbetingelser hos implantationsmaterialet.

EXEMPEL 1

5 Monocolein upphettas till en temperatur just över smältpunkten (36°C), företrädesvis till 40°C . Då monocoleinet är helt smält, tillsättes fysiologisk koksaltlösning med samma temperatur (40°C), så att viktsförhållandet monocolein/vatten
10 kommer att ligga i området från 97:3 till 85:15 och företrädesvis kommer att vara 96,2:3,8. Den resulterande L2-fasen tillåtes svalna till rumstemperatur, och därefter tillsättes granuler av kalciumhydroxylapatit, t ex APACERAM (registrerat varumärke) under
15 omrörning, så att förhållandet kalciumhydroxylapatit/L2-lösning kommer att bli 3:1 i volym räknat.

Det sålunda erhållna implantationsmaterialet har en tandkärmsliknande konsistens och kan lagras i slutna förpackningar, exempelvis en engångsspruta, vid en temperatur inom området från 0° till 40°C
20 utan att dess egenskaper ändras. Då materialet skall användas, bör det tempereras till intervallet från 20° till 35°C . Ju högre temperaturen är, desto lägre är materialets viskositet.

25 I fig 2 är en platta 10, som erhållits från ett block av kalciumhydroxylapatit, placerad och på lämpligt sätt fixerad i en öppning 11 i ett skallparti 12. Implantationsmaterialet kan appliceras på plattan och det omgivande området av skallen, vilket
30 har markerats genom streckning vid 13, genom avgivning av det låg viskositet uppvisande implantationsmaterialet från en engångsspruta, i vilken det här lagrats, och materialet därefter breddas ut åtminstone i området 13. Då materialet kommer i kontakt med
35 skallen, kan dess viskositet minskas till följd av

en temperaturokning, men när sedan materialet kommer i kontakt med kroppsvätska, såsom blod, kommer viskositeten att öka på några få sekunder, så att materialet bildar en väl avgränsad massa med hög viskositet, vilken fortfarande kan bearbetas plastiskt på appliceringsstället för formning av materialet till den önskade formen och för åstadkommande av en slät och tät övergång mellan plattan och det omgivande benet i skallen, varvid noggrannheter mellan plattan 10 och kanterna hos öppningen 11 till följd av svårigheter att noggrant bearbeta de hårda och sköra kalciumhydroxylapatitblocken till den exakta formen hos öppningen sålunda utjämnas medelst det applicerade implantationsmaterialet.

Det applicerade implantationsmaterialet fixeras i det avsedda läget genom att skallen och implantationsområdet täckes med omgivande mjukvävnad, som slutas genom suturering.

20 EXEMPEL 2.

Liksom i exempel 1 upphettas monoolein just över smältpunkten (36°C). En vegetabilisk olja, såsom sojabönlja (eller annan triglyceridolja) tillsättes det smälta monooleinet i proportionerna 80 - 90 viktprocent monoolein och 2 - 12 % sojabönlja. Därefter tillsättes en fysiologisk koksaltlösning i en mängd av 3 - 5 % för upprättande av ett förhållande monoolein/sojabönlja/vatten, som är 85:10:5. Sedan den resulterande L2-fasen fått svalna till rumstemperatur, tillsättes granuler av kalciumhydroxylapatit till den vattenaktiga blandningen liksom i exemplet 1, så att förhållandet kalciumhydroxylapatit/L2-lösning kommer att bli 1:1 - 5:1 i volym räknat. Den sålunda erhållna blandningen kommer att ha lägre viskositet än den som erhålles en-

9

ligt exempel 1, och viskositeten kommer att ytterli-
gare minskas genom tillsättning av mera sojabönolja.
Materialet kommer att uppföra sig på samma sätt som
materialet i exempel 1, då det appliceras på ben i
5 människo- eller djurkropp.

10

15

20

25

30

35

PATENTKRAV

1. Implantationsmaterial för återställning av ben-
vävnad, innefattande ett partikulärt biokompatibelt
5 icke-organiskt benvävnadssubstitut och en blandning
av en vattenaktig vätska och en monoglycerid, som
blir kvar i vätskefasen under en förutbestämd tempe-
ratur.
2. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket
10 benvävnadssubstitutet är valt ur den grupp, som in-
nefattar kalciumhydroxylapatit, aluminiumoxid, tri-
kalciumfosfat och kalciumaluminat.
3. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket
benvävnadssubstitutet innefattar ett mineral.
- 15 4. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket
benvävnadssubstitutet innefattar titan.
5. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket
benvävnadssubstitutet innefattar kalciumhydroxylapa-
tit.
- 20 6. Implantationsmaterial enligt krav 5, vid vilket
monoglyceriden innefattar en omättad fettsyra.
7. Implantationsmaterial enligt krav 6, vid vilket
den omättade fettsyran utgöres av monoolein.
8. Implantationsmaterial enligt krav 7, vid vilket
25 viktförhållandet mellan monoolein och vatten är un-
gefär 97:3 - 85:15.
9. Implantationsmaterial enligt krav 7, vid vilket
förhållandet mellan kalciumhydroxylapatit och bland-
ningen av en vattenaktig vätska och monoolein är 3:1
i volym räknat.
- 30 10. Implantationsmaterial enligt krav 7, vid vilket
en vegetabilisk olja är tillsatt monooleinet.
11. Implantationsmaterial enligt krav 10, vid vil-
ket den nämnda oljan är en triglyceridolja.
- 35 12. Implantationsmaterial enligt krav 11, vid vil-

ket förhållandet mellan monoolein, triglyceridolja och vattenaktig vätska är 85:10:5.

13. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket den nämnda temperaturen är ungefär 40°.

5 14. Sätt för tillverkning av ett implantationsmaterial för återställning av benvävnad, innefattande åtgärderna att blanda ett partikulärt biokompatibelt icke-organiskt benvävnadssubstitut med en blandning av en vattenaktig vätska och monoglycerid, som blir kvar i vätskefasen under en förutbestämd temperatur.

10 15. Sätt enligt krav 14, vid vilket monoglyceriden innefattar en omättad fettsyra.

16. Sätt enligt krav 15, vid vilket den omättade fettsyran är monoolein.

16 17. Sätt enligt krav 16, vid vilket monooleinet smältes helt före tillsatsen av den vattenaktiga vätskan till detsamma.

18. Sätt enligt krav 17, vid vilket en olja tillsättes det smälta monooleinet.

20 19. Sätt enligt krav 18, vid vilket mängden monoolein ligger i området från cirka 80 till cirka 90 viktprocent och mängden olja ligger i området från cirka 2 till cirka 12 viktprocent.

25

30

35

SÄTMANDRÄG

流

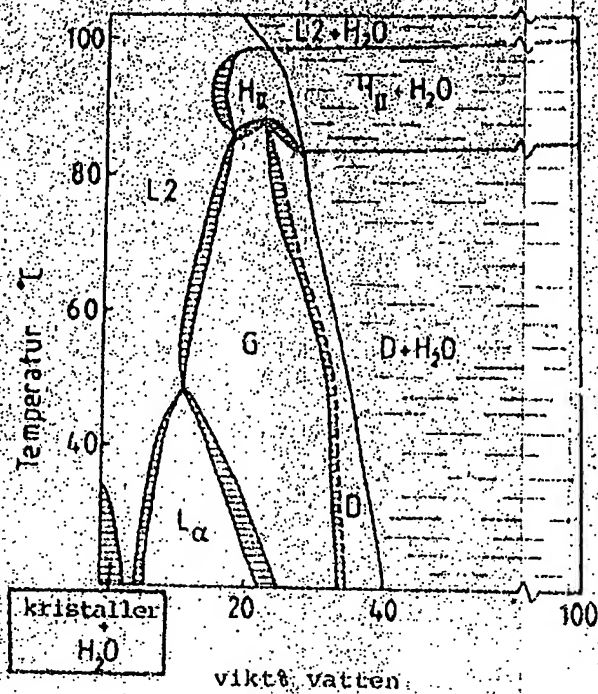


Fig. 1

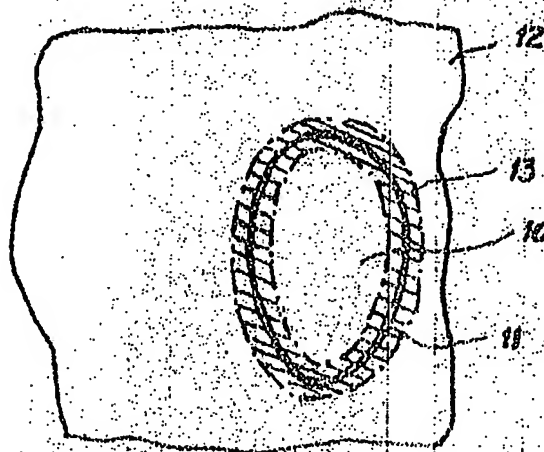


Fig. 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.